

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Zürich

Direktor: Prof. Dr. W. Löffler

Arbeit unter Leitung von P.-D. Dr. H. Rosenmund

Beitrag zur Bewertung des Bleigehaltes im Blut

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

auf Antrag von Prof. Dr. *W. Löffler*

von

WERNER RICKLIN

aus Zürich

ZÜRICH 1952

BUCHDRUCKEREI BERICHTHAUS ZÜRICH

waren. Ferner mußten bei jeder Blutentnahme alle jene Kautelen eingehalten werden, die zur Verhinderung einer Kontamination des Blutes mit fremdem Blei unerläßlich sind*. Diesen methodisch einwandfreien Bleiwerten wurden die entsprechenden klinischen Befunde gegenübergestellt. Das nachstehend verarbeitete Material umfaßt: 1. Personen ohne vermehrten Bleikontakt (Normalfälle), 2. Personen mit vermehrtem Bleikontakt (Bleiarbeiter) und 3. Fälle von Bleiintoxikation. Sowohl beim Bleikontakt als bei der Bleiintoxikation ist im folgenden nur der Kontakt mit anorganischem Blei, bzw. die daraus resultierende klassische Bleivergiftung zu verstehen. Alle Bleiwerte dieser Arbeit wurden im Doppel nach der elektrometrischen Methode von *Offermann* und *Rosenmund*¹³ bestimmt.

1. DER NORMALE BLEIGEHALT DES BLUTES

Die Angaben der Literatur über die Höhe des normalen Blutbleispiegels sind nicht übereinstimmend. Teilweise können methodische Gründe für die unterschiedlichen Resultate verantwortlich gemacht werden, in anderen Fällen ergibt sich die Erklärung aus der Definition des Normalfalls. Wie schon erwähnt, muß ein wirklicher Normalfall die Bedingung erfüllen, daß sich bei ihm jede unphysiologische Bleiaufnahme ausschließen läßt. Es darf weder beruflicher Bleikontakt vorliegen, bzw. vorgelegen haben, noch darf außerhalb des Berufes die Möglichkeit einer vermehrten Bleiauf-

* Die Haut ist vor der Blutentnahme für die Bleibestimmung gründlich zu reinigen, zuerst mit Seife, dann mit Alkohol und Äther. Die Venenpunktion hat mit einer nicht zu engen Kanüle aus rostfreiem Stahl zu erfolgen, die Entnahme darf auf keinen Fall mit einer Spritze vorgenommen werden. Der erste aus der Kanüle fließende Kubikzentimeter Blut ist zu verwerfen; dann wird das Blut in einem mit Salpetersäure gereinigten Spezialröhrchen von etwa 20 cm³ Inhalt aufgefangen. Zum Schutz vor Verunreinigungen ist der Glasstopfen des Röhrchens auf etwas Watte zu legen. Sogleich nach der Blutentnahme wird der Glasschliff des Röhrchens mit Watte von eventuell anhaftendem Blut befreit; dann wird das Röhrchen sofort mit dem Glasstopfen verschlossen und ohne Verzug $\frac{1}{2}$ Minute lang kräftig geschüttelt. Das in den Röhrchen vorhandene bleifreie Ammoniumzitrat geht dabei vollständig in Lösung. Im Interesse exakter Doppelbestimmungen darf das Blut keine Gerinnsel aufweisen; es ist deshalb unbedingt darauf zu achten, daß die Prozedur des Umschüttelns so rasch wie möglich nach der Blutentnahme vorgenommen wird. Für die Bleibestimmung wird bekanntlich deshalb Voll- bzw. Zitratblut verwendet, weil die Hauptmenge des Bleis an die zellulären Bestandteile des Blutes gebunden ist; in der Blutflüssigkeit ist jeweils nur ein kleiner Teil des Bleis nachweisbar.

nahme, zum Beispiel durch das Trinkwasser, bestehen. Ferner sind von den Normalfällen alle interkurrenten osteolytischen Affektionen auszuschließen, da bei solchen Zuständen erhöhte Blutbleiwerte auch ohne vorausgegangene vermehrte Bleiaufnahme beobachtet wurden (*Brown*¹⁴). Merkwürdigerweise haben nun aber verschiedene Autoren die Normalfälle nach völlig anderen Gesichtspunkten ausgewählt, indem sie ihre Fälle dann als «normal» bezeichneten, wenn sie keinerlei Symptome einer Bleivergiftung aufwiesen. Es versteht sich von selbst, daß der Normalwert solcher Arbeiten wesentlich höher liegen kann, als in den Publikationen mit kritischer Auswahl der Fälle.

Scheidet man diejenigen Arbeiten aus, welche methodisch zu beanstanden sind oder deren Definition des Normalfalles nicht befriedigt, so gelangt man zu dem Ergebnis, daß die obere Grenze des normalen Blutbleiwertes unter 50 $\gamma\%$ liegt. Prozentual am häufigsten wurden Normalwerte zwischen 20 und 30 $\gamma\%$ festgestellt.

Unsere eigenen Bestimmungen haben die oben mitgeteilten Ergebnisse der Literatur bestätigt. Bei 19 Medizinstudenten der ersten klinischen Semester fanden wir einen durchschnittlichen Blutbleispiegel von 24 $\gamma\%$ (Minimalwert 17 $\gamma\%$, Maximalwert 35 $\gamma\%$). 18 Experten des Straßenverkehrsamtes der Stadt Zürich zeigten einen Durchschnittswert von 21 $\gamma\%$ (Minimalwert 10 $\gamma\%$, Maximalwert 36 $\gamma\%$). Demgegenüber lag der Mittelwert bei 6 medizinisch-chemischen Laborantinnen mit 39 $\gamma\%$ wesentlich höher als bei den eigentlichen Normalfällen (Minimalwert 28 $\gamma\%$, Maximalwert 49 $\gamma\%$). Bei keiner dieser Laborantinnen ließen sich irgendwelche Anhaltspunkte für einen außerberuflichen Bleikontakt finden. Es muß deshalb angenommen werden, daß bereits die üblichen Laboratoriumsarbeiten mit Bleiazetat diese Erhöhung des Blutbleispiegels herbeizuführen vermögen.

Es ist somit für unsere Verhältnisse ebenfalls mit einem Normalwert von 20 bis 30 $\gamma\%$ Blei in 100 cm³ Vollblut zu rechnen. 40 $\gamma\%$ betrachten wir als oberste Grenze des Normalen, 50 $\gamma\%$ sind bereits deutlich erhöht.

2. DER BLEIGEHALT DES BLUTES BEI BERUFLICHEM BLEIKONTAKT

Wir berichten im folgenden über das Resultat der Bleibestimmung bei 60 Arbeitern eines bleiverarbeitenden Betriebes*. Das Personal dieser Fabrik hatte sich für die Untersuchung freiwillig zur Verfügung gestellt und bei der persönlich durchgeführten Befragung in jedem Einzelfall bereitwillig Auskunft erteilt über die Art und Dauer der beruflichen Tätigkeit, über die durchgemachten Krankheiten, sowie über allfällig vorhandene oder zeitweise auftretende Beschwerden. Die klinische Untersuchung mußte sich aus äußeren Gründen auf Haut (Bleikolorit) und Mundschleimhaut (Bleisaum) beschränken. Gleichzeitig mit der Entnahme des Venenblutes für die Bleibestimmung wurden Kapillarblutausstriche angefertigt zur Beurteilung des roten und weißen Blutbildes.

Die Bleibestimmung bei diesen 60 Arbeitern ergab einen mittleren Blutbleigehalt von 75 $\gamma\%$; der Minimalwert betrug 40 $\gamma\%$, der Maximalwert 170 $\gamma\%$, wobei schon an dieser Stelle darauf hingewiesen sei, daß im Einzelfall große Unterschiede bestanden, sowohl was die Art und das Ausmaß, als auch was die Dauer des Bleikontaktes betrifft.

Die nachstehende Zusammenstellung (Tabelle 1), in der wir die Arbeiter nach der Zahl der Kontaktjahre geordnet haben, gibt einen ersten Überblick über diese Verhältnisse.

Tabelle 1. Dauer des Bleikontaktes und Höhe des Blutbleispiegels

Gruppe	Dauer des Bleikontaktes in Jahren	Anzahl der untersuchten Arbeiter	Blutbleispiegel in $\gamma\%$		
			Mittel- wert	Minimal- wert	Maximal- wert
1	0– 1	10	70	44	106
2	1– 2	7	59	40	75
3	3– 5	7	79	49	110
4	6–10	13	74	52	114
5	über 10	23	79	43	170

In dieser Zusammenstellung ist vor allem beachtenswert, wie wenig der *mittlere* Blutbleigehalt innerhalb der verschiedenen Grup-

* Wir möchten der Direktion und dem Personal auch an dieser Stelle den besten Dank aussprechen für ihre verständnisvolle Hilfe, die sie unserer Arbeit entgegenbrachten.

pen schwankt. Die größte Abweichung vom durchschnittlichen Mittelwert (75 $\gamma\%$) beträgt 20% (Gruppe 2), bei allen anderen Gruppen liegt die Abweichung unter 10%. Mit zunehmender Kontaktdauer ist somit weder ein Anstieg noch eine Abnahme des *mittleren* Blutbleiwertes nachweisbar. Dies bedeutet, daß im allgemeinen

Tabelle 2. Art des Bleikontaktes und Höhe des Blutbleispiegels

Gruppe	Arbeit	Art des Bleikontaktes	Anzahl der untersuchten Arbeiter	Blutbleispiegel in $\gamma\%$		
				Mittelwert	Minimalwert	Maximalwert
1	Hilfsarbeiten	Geringe Kontaktmöglichkeiten	7	52	43	59
2	Lötarbeiten (mit Maske)	Bleidämpfe	5	63	44	83
3	Reparaturarbeiten, vorwiegend Löten	Bleidämpfe und Bleistaub	11	69	40	112
4	Transport und Magazinarbeit	Bleistaub	9	69	49	86
5	Elektrochemische Formierung von Bleiplatten	Bleihaltige Säurenebel	5	71	51	104
6	Gießen von geschmolzenem Blei	Bleidämpfe und Bleistaub	11	75	50	102
7	Zersägen und Entstauben von Bleiplatten	Trockener Bleistaub	3	89	83	95
8	Streichen feuchter Bleimassen	Feuchter Bleistaub	9	109	85	170

keine stetig fortschreitende Kumulierung des Bleis stattfindet; andererseits kommt es auch nicht zu einer mit der Zeit zunehmend vermehrten Bleiausscheidung im Sinne eines aktiven Entgiftungsprozesses. Was die Kumulierungs- bzw. Ausscheidungsverhältnisse beim Einzelfall betrifft, so lassen sich dieselben an Hand unserer Resultate nicht beurteilen. Dazu wäre es notwendig, bei jedem Arbeiter in regelmäßigen Zeitabständen Bleibestimmungen im Blut und in den Exkrementen vorzunehmen.

In Tabelle 2 haben wir die Gruppierung nach der Arbeitsweise, bzw. nach der Art des Bleikontaktes vorgenommen. Aus dieser Übersicht geht deutlich hervor, daß der Bleikontakt, gemessen am mittleren Blutbleiwert, bei den einzelnen Arbeitsgruppen sehr verschieden ist. Die Hilfsarbeiter zeigen entsprechend den geringen Kontaktmöglichkeiten mit 52 $\gamma\%$ den tiefsten Mittelwert. Dann folgen die Bleilöter (63–69 $\gamma\%$) und die im Magazin vorwiegend

mit Verpackungsarbeiten beschäftigten Leute (69 $\gamma\%$). Bei den Arbeitern, welche die elektrochemische Formierung von Bleiplatten besorgten, liegt der mittlere Blutbleiwert mit 71 $\gamma\%$ ähnlich hoch wie bei den Bleigießern (75 $\gamma\%$). Ein sehr stark erhöhter Mittelwert (89 $\gamma\%$) wurde in einer Gruppe von 3 Leuten festgestellt, die durch die besondere Art ihrer Arbeit der Einwirkung von Bleistaub stark ausgesetzt waren. Den höchsten Mittelwert zeigt Gruppe 8 mit 109 $\gamma\%$. Die in dieser letzten Gruppe zusammengefaßten Arbeiter waren alle mit dem Streichen einer teigigen Bleimasse beschäftigt. Diese hauptsächlich aus angefeuchtetem Bleioxyd bestehende Masse dringt in die schwierigen Hände der Arbeiter ein und läßt sich auch bei gründlicher Reinigung nicht restlos entfernen. Da es sich beim Bleioxyd nicht um einen lipoidlöslichen Stoff handelt, ist weniger eine Resorption durch die Haut als eine Kontamination per os anzunehmen.

Im übrigen können die Kontaktmöglichkeiten innerhalb der einzelnen Gruppen nicht für alle Arbeiter als genau gleich beurteilt werden. Einerseits war der Arbeitsprozeß von Fall zu Fall meistens etwas verschieden, andererseits arbeiteten die in einer Gruppe zusammengefaßten Leute zum Teil in verschiedenen Räumen, wodurch sie auch hinsichtlich des Bleigehaltes der Luft verschiedenen Bedingungen ausgesetzt waren. Weiter müssen die individuellen Eigenheiten des einzelnen Arbeiters als sehr wesentlicher Faktor mitberücksichtigt werden. In dieser Beziehung spielt nicht nur die mehr oder weniger gewissenhafte Beachtung der Schutzvorschriften, sondern vor allem auch die persönliche Reinlichkeit, sowie die Art der Atmung (Mund- oder Nasenatmung) eine wichtige Rolle. Solche individuelle Faktoren dürften unseres Erachtens zu einem großen Teil verantwortlich sein für die beträchtlichen Unterschiede im Blutbleispiegel von Arbeitern derselben Gruppe. Demgegenüber beweisen die hohen Minimalwerte der Gruppen 7 und 8, daß die Bleiaufnahme in diesen Gruppen nur wenig vom Verhalten des Einzelnen abhängig ist.

In Anbetracht der vielen Faktoren, welche die berufliche Bleiaufnahme beeinflussen, ist es selbstverständlich, daß die Gruppenreihenfolge von Tabelle 2 nicht verallgemeinert werden darf. Auch bei sehr ähnlichen Werkanlagen ist mit veränderten betrieblichen Dispositionen und damit auch mit einem veränderten Maß des Bleikontaktes zu rechnen.

3. BLUTBLEISPIEGEL UND BLEIINTOXIKATION

Um festzustellen, ob Zusammenhänge bestehen zwischen der Höhe des Blutbleispiegels und der Bleiintoxikation, haben wir in Tabelle 3 den Blutbleiwerten unserer 60 Bleiarbeiter die Resultate der hämatologischen Untersuchung, die objektiven Symptome und subjektiven Beschwerden, sowie den Zeitpunkt der eventuell eingetretenen akuten Bleivergiftung gegenübergestellt. An der Spitze dieser Zusammenstellung steht der höchste Blutbleiwert, am Schluß der niedrigste. Die Gruppenzugehörigkeit entspricht derjenigen von Tabelle 2.

Die *Vermehrung der basophil punktierten Erythrozyten*, die zu den bekanntesten Symptomen der Bleiintoxikation gehört, wurde bei 17 Arbeitern, das heißt in nicht ganz 30% der Fälle, angetroffen. Diejenigen Leute, deren Blutbleispiegel unter 60 $\gamma\%$ lag, zeigten das Phänomen der vermehrten basophilen Punktierung nicht. Bezogen auf die Fälle mit Blutbleiwerten von 60 $\gamma\%$ (70 $\gamma\%$) (85 $\gamma\%$) und mehr, wurde ein vermehrtes Auftreten von basophil punktierten Erythrozyten bei 40% (50%) (60%) der Arbeiter festgestellt. Es steht somit außer Frage, daß die Häufigkeit einer vermehrten basophilen Punktierung der Erythrozyten in kausalen Zusammenhang zu bringen ist mit der Erhöhung des Blutbleispiegels. Von einer weitgehenden Proportionalität kann indessen nicht gesprochen werden, denn eine vermehrte basophile Punktierung war unter anderem weder bei unseren 4 Fällen mit dem höchsten Blutbleispiegel (112–170 $\gamma\%$), noch bei 6 weiteren Fällen mit Bleiwerten zwischen 80 und 85 $\gamma\%$ nachweisbar.

Zwischen dem Grad der Vermehrung basophil punktierter Erythrozyten und der Höhe des Blutbleispiegels ist eine direkte Beziehung nicht feststellbar. Ebenso wenig läßt sich an Hand unseres Zahlenmaterials ein gehäuftes Auftreten dieses Symptoms innerhalb einzelner Arbeitsgruppen mit Sicherheit nachweisen. Die Feststellung, daß bei keinem Arbeiter der Gruppe 5 vermehrt basophil punktierte Erythrozyten vorhanden waren, ist vielleicht erwähnenswert. Im übrigen setzen wir als bekannt voraus, daß das Symptom der vermehrten basophilen Punktierung keineswegs nur durch Blei, sondern auch durch andere Noxen ausgelöst werden kann.

Das rote *Blutbild* zeigte im übrigen bei allen Arbeitern eine mäßige Anisozytose und Poikilozytose verbunden mit mäßiger Hämoglobinfüllung als Ausdruck der bestehenden Anämie. Eine deutliche Lymphozytose war in keinem Fall nachweisbar. Bei

Tabelle 3

Gruppierung von 60 Bleiarbeitern nach der Höhe des Blutbleispiegels

Bleigehalt in $\gamma\%$	Arbeits- gruppe	Basophile Punktierung	Objektive Symptome	Subjektive Beschwerden	Akute Blei-Intoxikation
170	8	—	—	—	—
120	8	—	—	—	—
114	8	—	—	—	vor 3 Monaten
112	3	—	—	—	vor 20 Jahren
110	8	(+)	—	—	vor 4 Monaten
106	8	(-)	—	—	vor 1 Monat
104	5	—	—	—	—
102	6	+	Bleikolorit	—	vor 20 Jahren
96	8	(-)	—	—	—
95	7	(-)	Bleisaum	—	vor 18 Jahren
95	6	—	—	—	—
94	6	+	—	—	—
90	8	(-)	—	—	—
88	7	(-)	—	leichte Ko- lik	nach 42 Tagen
86	8	(-)	—	—	—
86	4	—	Bleisaum	—	—
85	8	(-)	—	Schlaf- losigkeit	—
84	6	—	Bleikolorit	—	—
83	7	—	—	—	—
83	5	—	Bleisaum u. Bleikolorit	—	—
83	2	—	—	—	—
82	4	—	—	—	—
81	4	—	Bleisaum u. Bleikolorit	—	—
80	3	(+)	leichter Bleisaum	—	vor 20 Jahren
77	3	—	—	—	vor 18 Jahren
76	6	(+)	—	—	vor 11 Tagen geheilt entlassen
76	4	—	—	—	vor 20 Jahren
75	3	(+)	Bleisaum u. Bleikolorit	leichter Metall- geschmack	—
72	6	—	—	—	—
71	3	(-)	—	—	—
70	2	(-)	Bleikolorit	—	—
68	3	—	Bleikolorit	—	—
67	6	—	—	—	—
67	4	—	—	—	—
67	4	—	Bleisaum	—	—
64	6	—	—	—	—
63	5	—	Bleisaum	—	—
62	3	—	Bleisaum	—	—
61	6	—	—	—	—

Bleigehalt in $\gamma\%$	Arbeits- gruppe	Basophile Punktierung	Objektive Symptome	Subjektive Beschwerden	Akute Blei-Intoxikation
61	4	—	—	—	vor 11 Jahren
60	3	(+)	leichtes Bleikolorit	—	—
60	3	(-)	leichtes Bleikolorit	—	vor 13 Jahren
60	6	—	—	—	—
59	1	—	—	Nervosität	—
59	2	—	—	—	—
59	2	—	—	—	—
54	1	—	—	—	—
54	1	—	—	—	—
53	4	—	—	—	—
53	1	—	—	—	—
53	1	—	—	—	—
52	5	—	—	—	—
52	3	—	—	Nervosität Schlaf- losigkeit	—
51	5	—	—	—	—
50	6	—	—	—	—
49	4	—	—	—	—
49	1	—	—	—	—
44	2	—	—	—	—
43	1	—	—	—	—
40	3	—	—	—	—

7 Fällen waren die Granula der neutrophilen Leukozyten leicht vergrößert, wir konnten jedoch keine Beziehung auffinden weder zur Höhe des Blutbleispiegels noch zur basophilen Punktierung der Erythrozyten, noch zu den übrigen Untersuchungsbefunden.

Bleikolorit und Bleisaum wurden bei insgesamt 15 Bleiarbeitern (= 20%) festgestellt. Beide Symptome traten bei Blutbleiwerten unter 60 $\gamma\%$ nicht in Erscheinung. Bezogen auf die Fälle mit Blutbleiwerten von 60 $\gamma\%$ (70 $\gamma\%$) (80 $\gamma\%$) und mehr waren Bleikolorit und Bleisaum durchschnittlich bei je etwa $\frac{1}{3}$ der Arbeiter nachweisbar. Das Auftreten des Bleikolorits und des Bleisaums scheint somit, ähnlich der Vermehrung der basophil punktierten Erythrozyten, ebenfalls an einen minimalen Blutbleispiegel gebunden zu sein; wird der Schwellenwert überschritten, so kommt es jedoch mit zunehmendem Blutbleispiegel nicht zu einem stetig häufigeren Auftreten der beiden Symptome. Die Ausbildung des Bleikolorits und des Bleisaums ist daher weitgehend noch von anderen Faktoren abhängig. Bemerkenswert ist das stark gehäufte Auftreten der bei-

den Symptome in Gruppe 3; von diesen 11 Arbeitern wiesen 6 entweder ein Bleikolorit oder einen Bleisaum, bzw. beide Symptome gleichzeitig auf.

Subjektive Beschwerden und Symptome wurden nur von 5 Arbeitern (d. h. weniger als 10 %) angegeben. Dieser geringe Prozentsatz schließt die Möglichkeit eines statistisch verwertbaren Vergleiches mit den meisten übrigen Befunden aus. Beziehungen zur Höhe des Blutbleispiegels scheinen nicht zu bestehen; vielleicht spielt die Art des Bleikontaktes eine gewisse Rolle. Drei der Arbeiter mit subjektiven Beschwerden hatten Lötarbeiten ausgeführt. Von den 5 Arbeitern mit subjektiven Beschwerden zeigten 4 vermehrt basophil punktierte Erythrozyten. Bei dem einzigen Fall ohne basophil punktierte Erythrozyten lag der Blutbleispiegel mit 52 $\gamma\%$ für eine toxische Bleiwirkung auffallend niedrig. Berücksichtigt man weiter, daß dieser Arbeiter einen Bleikontakt von beinahe 20 Jahren hinter sich hatte, so wird man seine subjektiven Beschwerden wohl nur mit großem Vorbehalt als Symptom einer Bleivergiftung bewerten können. (Siehe unten.)

Um abschließend zur akuten *Bleivergiftung* überzugehen, so waren von unsern 60 Arbeitern total 13 (d. h. etwa 20 %) jemals an einer akuten Bleiintoxikation erkrankt. Bei 8 Arbeitern lag die Erkrankung bereits 11–20 Jahre zurück, bei 4 Arbeitern dagegen nur 1 bis 4 Monate vor unserer Untersuchung, und bei 1 Arbeiter kam es 42 Tage später zu einer akuten Bleivergiftung.

Die 8 Arbeiter mit der lange zurückliegenden Bleiintoxikation wiesen mit 83 $\gamma\%$ (Min. 60 $\gamma\%$, Max. 112 $\gamma\%$) einen mittleren Bleispiegel auf, der nur wenig über dem allgemeinen Durchschnittswert von 75 $\gamma\%$ liegt. Bei 4 dieser 8 Arbeiter wurden ein Bleikolorit bzw. ein Bleisaum und gleichzeitig vermehrt basophil punktierte Erythrozyten festgestellt. Die übrigen 4 Leute zeigten mit Ausnahme des erhöhten Blutbleiwertes keine objektiven Symptome eines vermehrten Bleikontaktes. Alle 8 Arbeiter fühlten sich subjektiv völlig gesund. Beachtenswert ist die Tatsache, daß 5 dieser 8 Arbeiter zur Zeit ihrer Erkrankung mit dem Gießen bzw. Löten von Blei beschäftigt waren. Dies scheint die von *Cotter*¹⁵ und anderen Autoren gemachte Beobachtung zu bestätigen, wonach das Einatmen von Bleidämpfen als besonders gefährlich gilt. Vielleicht erweist sich das in den Lungen resorbierte Blei auch deshalb als toxischer, weil es direkt in den Kreislauf gelangt, im Gegensatz zu dem im Darmtrakt resorbierten Blei, das in der Leber zum Teil zurückgehalten, bzw. mit der Galle ausgeschieden wird.

Bei den 5 Arbeitern, die kurz vor bzw. nach unserer Untersuchung erkrankt waren, lag der mittlere Bleigehalt des Blutes mit 99 $\gamma\%$ (Min. 76 $\gamma\%$, Max. 114 $\gamma\%$) wesentlich über dem allgemeinen Durchschnittswert. Ein Bleikolorit oder Bleisaum war bei keinem dieser 5 Leute vorhanden, hingegen wurden in 4 Fällen vermehrt basophil punktierte Erythrozyten gefunden. Auf die Bewertung der basophilen Punktierung haben wir bei der Besprechung derselben bereits hingewiesen (S. 9). Subjektiv fühlten sich die 4 bleikrank gewesenen Arbeiter im Zeitpunkt der Untersuchung wieder vollständig gesund. Auch der 42 Tage später akut bleikrank gewordene Arbeiter zeigte mit Ausnahme gelegentlicher leichter Koliken keine Krankheitssymptome. Die Blutbleiwerte dieser 5 Arbeiter sind somit Resultate nach, bzw. vor der akuten Bleiintoxikation. Im Stadium der akuten Bleivergiftung selbst ist mit noch höheren Blutbleiwerten zu rechnen, wie aus den nachstehenden Beispielen von akuten Bleiintoxikationen hervorgeht. Bei Fall 1 handelt es sich um den schon erwähnten Arbeiter, der 42 Tage nach unserer Serienuntersuchung an einer akuten Bleivergiftung erkrankte; er wurde als Notfall in unsere Klinik eingewiesen, und dadurch konnte der Blutbleispiegel während des Krankheitsverlaufes mehrmals kontrolliert werden. Von den übrigen 3 Fällen besitzen wir keine Bleiwerte vor der Bleiintoxikation.

Fall 1. 44-jährig. Als Bleiarbeiter mit der Reinigung von Bleiplatten beschäftigt. Starke Staubentwicklung bei der Arbeit. Zeitweise trägt Patient zum Schutz gegen Inhalation des Bleistaubes eine Maske. Bleikontakt 4 Jahre. 1 Jahr vor Klinikeintritt erstmals heftige, kolikartige Bauchschmerzen mit Obstipation, Appetitlosigkeit und Müdigkeit. 3 Wochen in hausärztlicher Behandlung als Pankreatitis. Zweite Erkrankung unter den gleichen Symptomen während 4 Wochen, 2 Monate vor Klinikeintritt. 42 Tage vor Klinikeintritt Blutbleispiegel 88 $\gamma\%$ (Serienuntersuchung in der betreffenden Fabrik). 6 Wochen später dritte Erkrankung mit Koliken, Brechreiz, Obstipation, Appetitlosigkeit, leichte Gewichtsabnahme. Nach 4 Tagen Klinikaufnahme: Neben den erwähnten Symptomen noch folgende: Bleisaum, Andeutung von Bleikolorit, hypochromes Blutbild mit grob-basophiler Tüpfelung, Hb 80%, Koproporphyrine +. 4 Tage nach Klinikeintritt (8 Tage nach Ende des Bleikontaktes): Zustand unverändert, Blutbleispiegel 106 $\gamma\%$. Daraufhin täglich Natrium citricum 20 g per os. Nach 3 Tagen Blutbleispiegel 117 $\gamma\%$. Nach weiteren 4 Tagen Blutbleispiegel 92 $\gamma\%$, subjektiv geheilt, Ansteigen des Hämoglobins auf 86%. Bei der Entlassung, 2 Wochen später, Blutbleispiegel 87 $\gamma\%$, Patient geheilt.

Fall 2. 30-jährig. Gleiche Arbeit wie Fall 1. Nach einem Bleikontakt von 6 Monaten heftige, kolikartige Bauchschmerzen und Obstipation, die 1 Woche andauern. 1 Tag nach Arbeitsunterbruch Klinikeintritt. Patient zeigt Schwindelgefühl, Schlaflosigkeit, Müdigkeit, Koliken im Oberbauch, Schwäche in den Armen und Beinen. Obstipation, leichter Bleisaum, leichtes Bleikolorit, leichte hyperchrome Anämie mit seltener basophiler Tüpfelung. 1 Tag nach Klinikeintritt Blutbleispiegel 107 $\gamma\%$.

Daraufhin täglich 9 g Natrium phosphoricum tribasicum i. v., 2 Tage später Blutbleispiegel 80 ‰, subjektiv fast beschwerdefrei. Nach weiteren 2 Tagen Blutbleispiegel 73 ‰, subjektiv geheilt. In den folgenden Tagen rasche Besserung der Anämie mit Ansteigen der Retikulozyten. Blutbleispiegel auf 50 ‰ gesunken. 5 Wochen nach Klinikaufnahme vollkommen geheilt entlassen, Blutbleispiegel 63 ‰.

Fall 3. 43-jährig. Intensiver Bleikontakt durch Arbeit in einem stark bleistaubhaltigen Raum. Schutzmaske nur selten getragen. Bleikontakt: 6 Monate. Etwa 2 Wochen vor Klinikaufnahme langsam zunehmende Schmerzen im Unterbauch ohne Obstipation (trinkt viel Most, Alkoholismus chron.). Klinikaufnahme: Koliken, Bleisaum, basophile Tüpfelung, hypochrome Anämie, subazider Magensaft. 3 Tage später Blutbleispiegel 88 ‰. Daraufhin täglich 15 g Natrium citricum per os und lakto-vegetabile Diät. Nach weiteren 3 Tagen Blutbleispiegel 74 ‰, leichte Besserung. 9 Tage später Blutbleispiegel 64 ‰, beschwerdefrei. In weiteren 10 Tagen, bei gleichbleibendem Blutbleispiegel, Abheilung der Anämie und Verschwinden der basophilen Tüpfelung. Entlassung in hausärztliche Kontrolle.

Fall 4. 26-jährig. Arbeitet als Schlosser in Caissons. Intensiver Bleikontakt beim Entfernen von Mennige mit der Lötlampe. Starke Staub- und Rauchentwicklung. 1 Woche nach Arbeitsbeginn zunehmende Appetitlosigkeit mit leichter Obstipation. Direkt im Anschluß an den insgesamt 3wöchigen Bleikontakt heftige Bauchschmerzen, schwere Obstipation, Appetitlosigkeit, rapide Gewichtsabnahme (15 kg). Hausärztliche Behandlung mit Abführmitteln und Einläufen ohne Erfolg. 3 Wochen nach Ende des Bleikontaktes Klinikaufnahme. Andauernde schwere Obstipation mit Koliken im Oberbauch, Brechreiz, Schlafstörungen. Klinisch außer einer leichten hyperaziden Gastritis keine anderen pathologischen Befunde, keine Anämie. Konservative unspezifische Therapie. Nach 10 Tagen allgemeine Besserung, jedoch andauernd leichte Koliken. Der zur Abklärung untersuchte Blutbleispiegel beträgt zu dieser Zeit 79 ‰, etwa 30 Tage nach Ende des Bleikontaktes. Nach weiteren 14 Tagen Blutbleispiegel 76 ‰. Patient vollständig geheilt.

Die ersten drei Fälle waren klinisch eindeutige Bleivergiftungen. Bei Fall 4 handelt es sich um eine akute Bleivergiftung leichten Grades, die aber erst als solche erkannt wurde, nachdem die klinischen Symptome bereits am Zurückgehen waren. Von Fall 4 besitzen wir deshalb keine Blutbleiwerte im Zeitpunkt des Spitaleintrittes.

Folgende Punkte verdienen besonders hervorgehoben zu werden:

1. Zwischen den toxischen Manifestationen und der Höhe des Blutbleispiegels besteht eine enge Parallelität: Im Stadium der stärksten Vergiftungssymptome liegt der Bleispiegel am höchsten, mit zunehmender klinischer Besserung fällt er graduell ab.

2. Der Blutbleispiegel ist sowohl im Höhepunkt der Intoxikation als auch beim Verschwinden der Vergiftungssymptome von Fall zu Fall verschieden. Während Fall 3 bei einem Bleiwert von 74–88 ‰ noch deutliche, bzw. starke Vergiftungssymptome aufwies, war Fall 1 bei Bleispiegelwerten von 92 bzw. 87 ‰ völlig beschwerdefrei. Auch bei Fall 2 lag der (minimal) toxische Blut-

bleispiegel mit etwa 75 $\gamma\%$, wesentlich tiefer als bei Fall 1. Dies bedeutet, daß der toxische Bleispiegel individuell sehr verschieden liegt. Besonders anschaulich gehen diese Verhältnisse aus unserer Tabelle 3 hervor, der wir entnehmen können, daß die beiden Bleiarbeiter mit dem höchsten Bleispiegel (170 $\gamma\%$ bzw. 120 $\gamma\%$) weder je bleikrank waren, noch erkennbare Symptome eines vermehrten Bleikontaktes aufwiesen. Unser Resultat steht damit im Gegensatz zur Ansicht verschiedener früherer Autoren (*Pinto*³, *Schmidt*⁴, *Sroka*⁶), die einen allgemein toxischen Bleispiegel im Blut annehmen. Wenn es einen allgemein toxischen, das heißt einen obligat, Vergiftungserscheinungen herbeiführenden Bleispiegel überhaupt gibt, dann liegt derselbe nach unseren Ergebnissen jedenfalls über 170 $\gamma\%$. Anderseits teilen wir die Auffassung von *Sroka*⁶, wenn er sagt, daß Blutbleiwerte von 60–80 $\gamma\%$ *fakultativ* toxische Erscheinungen herbeizuführen vermögen. Entscheidend ist aber in erster Linie die individuelle Disposition, die nach unserer Erfahrung sehr verschieden sein kann.

3. Die meisten unserer Vergiftungsfälle waren am Anfang des Bleikontaktes, bzw. nach einer verhältnismäßig kurzen Kontaktdauer aufgetreten. Von den insgesamt 13 Arbeitern unserer Serienuntersuchung, die je an einer akuten Bleiintoxikation erkrankten, fiel dieselbe bei 10 Leuten (etwa 70 $\gamma\%$) in den Zeitraum der ersten 4 Kontaktjahre. Die längste von uns beobachtete Kontaktdauer bis zum Ausbruch der akuten Bleiintoxikation betrug 11 Jahre. Die Fälle von Bleivergiftung werden demnach mit zunehmender Kontaktdauer immer seltener. Wir glauben diese Verhältnisse am ehesten im Sinne einer Gewöhnung an das Blei, das heißt an einen erhöhten Blutbleispiegel, erklären zu dürfen. Worauf diese Gewöhnung im einzelnen beruht, kann zur Zeit noch nicht entschieden werden. Jedenfalls ist die Tatsache, daß der Blutbleispiegel bei sehr langem Bleikontakt (19 Jahre) bis auf 170 $\gamma\%$ ansteigen kann, ohne irgendwelche toxische Erscheinungen auszulösen, sehr beachtenswert. Auch die anderen 8 Arbeiter, die hohe Bleiwerte (95–120 $\gamma\%$) aufwiesen, ohne aber je bleikrank gewesen zu sein, hatten mit einer einzigen Ausnahme alle eine Kontaktdauer von 18–19 Jahren hinter sich. Für die Annahme der Gewöhnung an einen erhöhten Blutbleispiegel spricht ferner die Feststellung, daß der minimal toxische Blutbleiwert bei unserem Fall 1 mit 4jähriger Kontaktdauer deutlich höher ist als bei Fall 2 und 3, die beide einen Bleikontakt von bloß 6 Monaten hinter sich hatten. Fall 4 zeigte die ersten Vergiftungserscheinungen schon nach einwöchigem Kontakt. Vielleicht

spielt die Geschwindigkeit, mit welcher der Blutbleispiegel ansteigt, beim Zustandekommen der Intoxikation eine Rolle. Es ist denkbar, daß ein rascher Anstieg des Blutbleispiegels eher zur Bleiintoxikation führt als die allmähliche Zunahme. Ohne Zweifel sind aber noch andere Faktoren am Zustandekommen der Bleiintoxikation sehr wesentlich mitbeteiligt. Es wird Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, diese gewerbemedizinisch außerordentlich wichtigen Fragen abzuklären.

4. ZUR PATHOGENESE DER BLEIINTOXIKATION (Ergebnisse der neueren Literatur)

a) Der Kreislauf des Bleis im Organismus

Die Resorption des anorganischen Bleis kann sowohl im Darm als in der Lunge erfolgen. Von der Haut werden nur lipoidlösliche, organische Bleiverbindungen vom Typus des Bleitetraäthyls aufgenommen (*Kehoe*¹, *Sroka*⁶, *Schneider*¹⁶). Bei der respiratorischen Resorption ist zu berücksichtigen, daß ein Teil des eingeatmeten Bleistaubes, vor allem die größeren Partikelchen, in den oberen Atemwegen zurückgehalten wird und dann mit dem verschluckten Schleim im Darm zur Resorption gelangt. Je kleiner die Staubteilchen sind (Bleidämpfe), um so größer ist die Wahrscheinlichkeit einer überwiegenden Resorption in der Lunge (*Schneider*¹⁶).

Das im Darm resorbierte Blei gelangt mit dem Pfortaderblut in die Leber und wird dort zum Teil mit der Galle in den Darm ausgeschieden (*Scaglioni*⁵). Das mit der Galle nicht ausgeschiedene Blei gelangt sehr rasch in den Körperkreislauf (*Tracy*¹⁷). Dabei stellt sich die Frage, ob das Blei nach der Leberpassage im Blut in der gleichen Form vorliegt, wie das durch die Lungen resorbierte, das heißt direkt in den Kreislauf gelangte Blei. Möglicherweise erklärt sich die stark toxische Wirkung der eingeatmeten Bleidämpfe auf diese Weise (*Scaglioni*⁵).

Bei der Deponierung des Bleis in den Knochen wird dieses zusammen mit dem Kalzium abgelagert, ohne daß das Blei die Deposition des Kalziums oder den Blutkalziumspiegel beeinflußt (*Jenrette*¹⁸). Das in den Knochen vorhandene inaktive Blei gelangt durch den fortwährenden Umbauprozess erneut ins Blut und vermag unter Umständen wieder toxisch wirksam zu werden (*Brown*¹⁴, *Machle*¹⁹). Neben den Knochen gehören die Leber und die Nieren durch ihre Ausscheidungsfunktion zu den bleireichsten Organen. Zahlreiche

Untersuchungen haben ergeben, daß, entgegen der Ansicht von *Kehoe* und Mitarbeitern¹, die Leber das Hauptausscheidungsorgan für das Blei darstellt (*Scaglioni*⁵, *Tompsett*²⁰, *Fairhall*²¹, *Widdowson*²²). Von welchen Faktoren die Ausscheidung durch diese Organe abhängt, ist noch nicht völlig abgeklärt. Wie *Kehoe*¹ und andere mitteilen, ließ sich die Ausscheidung durch die Nieren bisher nur schlecht medikamentös beeinflussen. Nach *Sroka*⁶ handelt es sich in den meisten Fällen um Mittel, welche das Blei aus den Knochen mobilisieren, wobei dann der dadurch angestiegene Blutbleispiegel eine vermehrte Ausscheidung bewirkt. Dies ist besonders bei dem von *Zancan*²³ empfohlenen Natrium-pirokatechin-disulfonat der Fall. Lediglich bei dem von *Hesse*³¹ angegebenen inosithexaphosphorsäuren Natrium, «Phytin-Natrium», scheint es sich um eine selektive Wirkung auf die Ausscheidung zu handeln (*Sroka*⁶). Die Bleiausscheidung durch die Haut und die Haare ist unbedeutend (*Brown*¹⁴, *Tompsett*²⁰, *Behrens*²⁴, *Kraut*²⁵).

b) Toxische Wirkungen des Bleis

Aus verschiedenen Untersuchungen geht hervor, daß das Blei verschiedene Fermentsysteme hemmend und aktivierend zu beeinflussen vermag. *Scaglioni*²⁶ fand bei Albinoratten eine Wirkung des Bleis auf die Ureaseaktivität und den Nukleinstoffwechsel. *Frommel*²⁷ stellte bei der Bleivergiftung eine Verminderung der Serumcholinesterase und eine allgemeine C-Avitaminose fest. Auch die Erythropoese wird zum Teil auf fermentativem Wege durch das Blei gestört. *Chiodi*²⁸ erzeugte bei Hunden je nach der Menge des verabreichten Bleis eine Proliferation oder eine Hemmung des erythropoetischen Markes; dabei war in jedem Fall die Reifung der Erythroblasten gestört. Die Proliferation, die *Saita*²⁹ auch bei Menschen mit Bleivergiftung fand, trat so rasch auf, daß sie nicht nur Folge einer vermehrten Hämolyse sein kann, sondern auf einer direkten toxischen Wirkung des Bleis beruhen muß. *Lourau*³⁰ sieht die Erklärung für die Reifungshemmung der Erythroblasten bei der Bleiintoxikation darin, daß das Antiperniziosaprinzip in der Leber und im Magen vermindert ist. Die günstigen Erfolge der Leberextrakttherapie bei der Bleianämie scheinen diese Auffassung zu bestätigen (*Hesse*³¹, *Trizzino*³²).

Das Auftreten einer basophilen Punktierung der Erythrozyten beruht nach *Machle*³³ auf einer Hemmung der zellulären Aktivität durch das Blei. Diese Hemmung der zellulären Aktivität führt zur

Persistenz einer Retikularsubstanz, welche je nach der Färbemethode als basophile Punktierung und Polychromasie, bzw. als Retikulozytose sichtbar wird (*Cotter*¹⁵). Auch die Störung der Hämoglobinsynthese scheint durch mangelhafte zelluläre Aktivität bedingt zu sein. Anders ist der Überschuß an Protoporphyrin und die konsekutive Porphyrinurie nicht erklärbar (*Machle*³³).

Über die Entstehungsweise anderer Symptome der Bleivergiftung, wie zum Beispiel der Bleikolik, geben die bisherigen Untersuchungen wenig Aufschluß.

c) Die Disposition zur Bleivergiftung

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die individuelle Disposition beim Zustandekommen der Bleiintoxikation als wesentlicher Faktor zu berücksichtigen ist, sonst müßte man annehmen, daß es einen minimal toxischen Blutbleispiegel gibt, der in jedem Fall eine Intoxikation auslöst, was nach unseren Resultaten nicht der Fall ist.

Theoretisch besteht die folgende Erklärungsmöglichkeit: Es ist denkbar, daß die Bindungsart des im Blut zirkulierenden Bleis entscheidend ist für die toxische Wirkung (*Behrens*²⁴, *Bechhold*³⁴, *Teisinger*³⁵). Dafür sprechen nicht nur die Feststellungen von *Scaglioni*⁵, der im Tierexperiment neben dem an Zellen und Bluteiweiß gebundenen Blei einen freien, ultrafiltrierbaren Anteil nachweisen konnte, und der zeigte, daß bei der Leberpassage vor allem dieses freie, ultrafiltrierbare Blei mit der Galle ausgeschieden wird. Auch die Untersuchungen von *Mortensen*³⁶ weisen in dieser Richtung, indem er nachwies, daß Natriumzitrat die Verteilung des zellulär- und an Eiweißstoffe gebundenen sowie des freien Bleis in vitro beeinflusst. Sollte sich diese Theorie, wonach besonders das freie, ultrafiltrierbare Blei toxisch ist, als richtig erweisen, so würde die Disposition zur Bleiintoxikation aus der Summe aller Faktoren bestehen, welche die Bindung des Bleis im Blut beeinflussen.

Wie weit die sogenannten Antibleifaktoren von *Sroka*⁶ sowie Ernährung, Lebensweise, Klima usw. die individuelle Disposition beeinflussen, ist zur Zeit noch nicht abgeklärt.

Es wird über das Ergebnis serienmäßiger Mikrobleibestimmungen im Blut nach der elektrometrischen Methode von *Offermann* und *Rosenmund* bei Normalfällen und Bleiarbeitern berichtet.

Der Bleigehalt des Vollblutes gesunder, erwachsener Menschen ohne nachweisbaren Bleikontakt beträgt im Mittel 20–30 $\gamma\%$; ein Blutbleispiegel von 40 $\gamma\%$ ist als obere Grenze des Normalen zu betrachten.

Es wird gezeigt, daß sich schon ein geringfügiger Bleikontakt in einer Erhöhung des Blutbleigehaltes widerspiegelt. Sechs medizinisch-chemische Laborantinnen zeigten einen mittleren Blutbleispiegel von 39 $\gamma\%$, der Maximalwert betrug 49 $\gamma\%$.

60 Arbeiter eines bleiverarbeitenden Betriebes wiesen einen mittleren Blutbleigehalt von 75 $\gamma\%$ auf, bei einem Minimalwert von 40 $\gamma\%$ und einem Maximalwert von 170 $\gamma\%$. Der Einfluß von Kontaktdauer und Kontaktart auf den Blutbleispiegel wird diskutiert. Im weiteren wird der Blutbleispiegel dieser Arbeiter den hämatologischen und klinischen Untersuchungsbefunden, sowie den Angaben über subjektive Beschwerden gegenübergestellt. Eingehend besprochen wird ferner die Beziehung zwischen Blutbleispiegel und Bleiintoxikation. Das Auftreten einer akuten Bleivergiftung bei Blutbleiwerten unter 60 $\gamma\%$ ist unwahrscheinlich. Andererseits können akute Bleiintoxikationen bereits zustande kommen bei Blutbleiwerten, die verhältnismäßig nur wenig höher liegen (70–80 $\gamma\%$); dies vor allem bei Arbeitern mit kurzem Bleikontakt. Mit zunehmender Kontaktdauer wird die Bleiintoxikation seltener. Anhaltspunkte für einen obligat toxischen Blutbleispiegel ließen sich nicht auffinden. Wenn ein obligat toxischer Blutbleispiegel überhaupt existiert, so muß er über 170 $\gamma\%$ liegen, denn bei einem Bleiarbeiter fanden wir einen Blutbleiwert von 170 $\gamma\%$, ohne daß sich irgendwelche Symptome der Bleiintoxikation nachweisen ließen. Wir schließen daraus, daß es eine Gewöhnung an einen erhöhten Blutbleispiegel gibt, bei der u. a. die Dauer des Bleikontaktes und die individuelle Disposition von großer Wichtigkeit sind. Zur weiteren Abklärung dieser gewerbe-medicinisch bedeutsamen Fragen sind fortlaufende Bleibestimmungen beim Einzel-fall notwendig.

Im letzten Abschnitt wird zum Problem der Pathogenese der Bleivergiftung Stellung genommen. Unter Berücksichtigung der neueren Literatur werden der Kreislauf des Bleis im Organismus, die toxischen Bleiwirkungen und die Disposition zur Bleivergiftung besprochen.

LITERATUR

1. *Kehoe, R.A., Thamann, F. und Cholak, J.*: Experimentelle Forschungen über Bleiaufnahme und Bleiausscheidung. Veröffentlichungen aus dem Kettering-Laboratorium für angewandte Physiologie. Ethyl GmbH, Berlin 1939. Julius Springer, Berlin W 9, und J. Ind. Hyg. Tox. 25, 71 (1943). — 2. *Drinker, Ph., Kehoe, R.A., Machle, W., und Wormser, F.E.*: Conference on Leadpoisoning. Occup. Med. 3, 135 (1947). — 3. *Pinto, S., Elkins, H.B. und Ege, J.F. jr.*: J. Ind. Hyg. Tox. 23, 313 (1941). — 4. *Schmidt, P. und Weyrauch, F.*: Z. anal. Chem. 106, 203 (1936). — 5. *Scaglioni, C.*: Folia Medica 19, 738 (1941). — 6. *Sroka, K.H.*: Therap. Rundschau 8, 104 (1949). — 7. *Teisinger, J.*: Z. exper. Med. 98, 520 (1936). — 8. *Beck, H. und Straube, G.*: Klin. Wschr. 18, 242 (1939). — 9. *Levine, L. und Faby, J.P.*: J. Ind. Hyg. Tox. 27, 217 (1945); 28, 99 (1946). — 10. *Taeger, H. und Schmitt, F.*: Z. ges. exp. Med. 100, 717 (1937). — 11. *Vigliani, E.C.*: Ber. 8. internat. Kongr. Unfallmed. Berufskrankh. 2, 1098 (1939). — 12. *Chalmers, J.N.M.*: Lancet 238, 447 (1940). — 13. *Offermann, E. und Rosenmund, H.*: Helv. Chim. Acta, im Druck. — 14. *Brown, A. und Tompsett, S.L.*: Brit. Med. J. 1945, II, 764. — 15. *Cotter,*

L. H.: J. Ind. Hyg. Tox. 28, 44 (1946). — 16. *Schneider, M.*: Rev. quim. farm. 3, 9 (1945). — 17. *Tracy, A.*: Biochem. J. 37, 683 (1943). — 18. *Jenvette, W. V.* und *Fairhall, L. T.*: U.S. Publ. Health Rep. 58, 1001 (1943). — 19. *Machle, W.*: J. Am. Med. Assoc. 115, 1536 (1940). — 20. *Tompsett, S. L.* und *Anderson, A. B.*: Biochem. J. 29, 1851 (1935). — 21. *Fairhall, L. T., Lawrence, T.* und *Sayers, R. R.*: Publ. Health Rep. 54, 2016 (1939). — 22. *Widdowson, E. M.* und *McCance, R. A.*: Proc. Nutr. Soc. 1, 220 (1944). — 23. *Zankan, L.*, Boll. soc. ital. biol. sper. 15, 891 (1940). — 24. *Behrens, B.*: Dtsch. Med. Wschr. 60, 890 (1934). — 25. *Kraut, H.* und *Weber, M.*: Biochem. Z. 317, 133 (1944). — 26. *Scaglioni, C.*: Arch. ital. med. sper. 1 (1938). — 27. *Frommel, E., Herschberg, E., Piquet, J.* und *Guénod, C. L.*: Helv. Physiol. Acta 2, 169 (1944); 4, 301 (1946). — 28. *Chiodi, H.*: Pubs. centro. invest. fisiol. 9, 155 (1945). — 29. *Saita, G.*: Med. lavoro 37, 207 (1946). — 30. *Lourau, M.*: Bull. soc. chim. biol. 29, 34 (1947). — 31. *Hesse, E.*: Klin. Wschr. 1940, I, 104, und Arch. exptl. Path. u. Pharm. 202, 609 (1943). — 32. *Trizzino, E.* und *Polese, I.*: Sperimentale 94, 509 (1940). — 33. *Machle, W.*: J. Am. Med. Assoc. 105, 578 (1935). — 34. *Bechhold, H.*: Z. angew. Chem. 29, 494 (1924). — 35. *Teisinger, J.*: Presse méd. 42, 676 (1938). — 36. *Mortensen, R. A.*: Am. J. Med. Sci. 212, 315 (1946).

CURRICULUM VITAE

Ich wurde am 28. Mai 1923 als Sohn des Kinderarztes Dr. med. Bruno Ricklin-Frick in Zürich geboren.

Von 1930 bis 1936 besuchte ich die Primarschule der Stadt Zürich. Im Herbst 1942 bestand ich am Realgymnasium der Kanttonsschule Zürich die Maturitätsprüfung. Für das Medizinstudium war ich ausser dem Sommersemester 1947, welches ich an der Universität Leiden (Holland) verbrachte, immer an der Universität Zürich immatrikuliert. Die ärztliche Fachprüfung bestand ich im Herbst 1948.

Bis zum Sommer 1949 war ich im Militärdienst. Anschließend arbeitete ich bei Herrn P.-D. Dr. H. Rosenmund am klinisch-chemischen Laboratorium der Medizinischen Universitätsklinik Zürich als Volontärassistent. Vom Dezember 1949 bis Januar 1951 war ich als Assistent bei Herrn Prof. Dr. H. Willi am kantonalen Säuglingsheim in Zürich. Am 1. März 1951 trat ich bei Herrn Prof. Dr. W. Löffler an der Medizinischen Universitätsklinik Zürich als Assistent ein.

An dieser Stelle möchte ich auch noch Herrn P.-D. Dr. H. Rosenmund für seine Hilfe und Beratung bei dieser Arbeit herzlich danken. Den Laborantinnen des medizinisch-chemischen Labors, Fräulein M. Fehlmann, Fräulein M. Stöckel und Fräulein H. Strasser, bin ich für ihre Mitarbeit ebenfalls zu großem Dank verpflichtet.

